FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1914 — THÈSE — N°.....

PRÉSENTÉE POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ

(Mention Médecine)

Contribution à l'Etude Pharmacologique

DES ASCLÉPIADÉES

LES CALOTROPIS

PAR

NÉDEFF Christo

Né à Tchirpan (Balgaris), le 1er avril 1882

Président : M. POUCHET, *Professeur*

PARIS
LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE
AMÉDÉE LEGRAND
36, Rue Serpente, 36

1914

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Doyen	M. D. LANDOUZY
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générale	ACHARD
Pathologie médicale	WIDAL TEISSIER
Pathologie chirurgicale	LEJARS
Anatomie pathologique	PIERRE MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	AUGUSTE BROCA
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	MARFAN
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LETULLE
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	DEBOVE LANDOUZY GILBERT CHAUFFARD
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	GILBERT BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE
Clinique chirurgicale	PIERRE DELBET QUENU RECLUS HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchement	BAR PINARD RIBEMONT DES SAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	A. ROBIN

Agrégés en exercice

MM.

ALGLAVE	GUENIOT	LERI	RICHAUD
BERNARD	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BRANCA	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRUMPT	JOUSSET ANDRÉ	MOCQUOT	SAUVAGE
CAMUS	LABBÉ MARCEL	MULON	SCHWARTZ
CASTAIGNE	LANGLOIS	NICLOUX	SICARD
CHAMPY	LAIGNEL-LAVASTINE	NOBÉCOURT	TANON
CHEVASSU	LECÈNE	OKINCZYC	TERRIEN
COUVELAIRE	LEMIERRE	OMBREDANNE	TIFFENEAU
DESMARET	LENORMANT	RATHERY	VILLARET
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	ZIMMERN
GRÉGOIRE	LEREBOULLET	RIBIERRE	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur POUCHET

Professeur de Pharmacologie et de
Matière Médicale à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Vice-Président du Conseil supérieur d'Hygiène
de France
Commandeur de la Légion d'Honneur

A NOS MAITRES

Dans les hôpitaux de Nancy et de Paris

Monsieur le Professeur GROSSE
Chirurgien des Hôpitaux

Monsieur le Professeur WEISS
Chirurgien des Hôpitaux

Monsieur le Professeur SPILLMANN
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur BERNHEIM
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur DIEULAFOY
in mémoriam

Monsieur le Professeur PINARD
Membre de l'Académie de Médecine

Monsieur le Professeur Agrégé AUVRAY
Chirurgien de l'Hôpital Broussais

Monsieur le Professeur Agrégé MARION
Chirurgien de l'Hôpital Lariboisière

AVANT-PROPOS

A la fin de nos études médicales et à la veille de quitter la France nous exprimons notre vive reconnaissance et nos meilleurs remerciements tant à la France qu'à la Faculté de Médecine de Paris où nous avons trouvé la plus large hospitalité.

Nous tenons à affirmer ici que leur bon accueil et leur franche loyauté demeureront vivace dans nos souvenirs.

Nous remercions particulièrement, M. le Dr Mercier, Préparateur à la Faculté de Médecine qui a bien voulu nous guider dans l'élaboration de ce travail et dont le concours nous a été précieux.

Que M. le Professeur Pouchet, qui a bien voulu accepter la présidence de notre thèse, daigne enfin accepter, avec l'expression de toute notre gratitude, l'hommage de nos sentiments les plus dévoués.

INTRODUCTION

Il existe, en Asie et en Afrique tropicale, un certain nombre d'Asclépiadées appartenant au genre Calotropis et qui forment un groupe botannique fort intéressant tant au point de vue industriel qu'au point de vue médical.

L'utilisation des fibres du bois de Calotropis comme matériaux textiles est de date fort ancienne et tout aussi loin remonte l'usage qu'en font encore les indigènes, soit comme médicament, soit comme poison d'épreuve ou de flèche.

On trouve épars dans la littérature scientifique quantité de travaux et de notes concernant ces plantes. Certains auteurs ont étudié l'utilisation possible des Calotropis comme arbres à caoutchouc, d'autres n'ont eu en vue que l'étude de la matière textile, un grand nombre ont entrevu et noté les propriétés médicamenteuses et toxiques de ces plantes.

Il nous a paru intéressant, en nous plaçant au point de vue pharmacologique, de grouper et de

coordonner ces éléments divers, cherchant ainsi à esquisser une sorte de monographie médicale des Calotropis, des Calotropis Gigantea et Procera en particulier. Cette dernière espèce, qui fit tout récemment l'objet d'une très intéressante note du Professeur Lewin de Leipzig, nous occupera plus particulièrement car il semble bien que de tous les Calotropis, il soit le plus intéressant parce que le plus souvent utilisé.

Après avoir succintement résumé les documents permettant d'établir l'historique des Calotropis, nous aborderons l'étude pharmacologique proprement dite que nous diviserons en trois chapitres consacrés successivement à l'étude botanique, chimique et physiologique de cette drogue.

HISTORIQUE

Les origines de l'emploi des Calotropis ont leur source aux Indes et en Afrique où croissent avec abondance deux variétés : le Calotropis Gigantea et le Calotropis procera.

Assez dissemblables au point de vue anatomique ainsi qu'on le verra plus loin, ces deux Calotropis ont répondu de tous temps aux mêmes appellations et servi aux mêmes usages chez les indigènes qui ne les séparent pas au point de vue médicamenteux dans leur esprit.

L'étude chimique ayant donné raison à cette coutume et montré l'identité d'action des produits extraits de l'une ou de l'autre de ces variétés nous ne les séparerons qu'en ce qui concerne leur structure anatomique et les étudierons ensemble à tous autres points de vue ; il serait d'ailleurs presque impossible de les différencier souvent vu la confusion inévitable faite par les différents auteurs à leur sujet.

Les calotropis ont une réputation très ancienne ;

on en mentionne l'usage dans la littérature vèdique et vers 1592, Prosper Alpini, voyageant en Egypte où le Calotropis procera était fort employé, en donne une bonne description et même un dessin. D'après cet auteur la fameuse pomme de Sodome dont parle la Bible ne serait autre chose qu'un fruit de Calotropis ; cette hypothèse est d'ailleurs fort peu vraisemblable.

Les superstitions attachées au Calotropis sont souvent curieuses. C'est ainsi que Dymock raconte qu'au *Madar* (nom sous lequel on désigne communément l'écorce de Calotropis), se rattache une croyance très répandue dans toute l'Inde occidentale. Une feuille de Calotropis est recueillie cérémonieusement dans tous les accouchements pénibles. Les amies de la parturiente prennent un paquet de bétel, une pièce de monnaie et se rendent en procession auprès de l'arbre sacré. Puis avec un grand cérémonial elles lui demandent la permission de lui retirer l'une de ses feuilles en prenant toutefois l'engagement de la lui restituer à bref délai. Nanties de la feuille, elles vont la déposer selon les rites sur la tête de la patiente, puis la cérémonie faite la rapportent à la plante.

Cette pratique semble se rapporter au culte de Marootee, populaire dans l'Inde Occidentale. Le Dieu du Vent naquit à l'abri d'un Calotropis ce qui fait considérer l'arbre comme sacré.

Le Calotropis est considéré dans le « Chaturmas

Mahatma » comme une transformation de Surya ou Soleil.

Afin d'éviter la mort de son épouse tout Hindou qui se marie pour la troisième fois doit se marier auparavant avec un Calotropis ; celui-ci est ensuite abattu et ses feuilles dispersées au vent.

Les divers organes des Calotropis ont les emplois les plus divers, la racine sert aux indigènes à falsifier la poudre de carthame, la tige calcinée fournit un excellent charbon très apprécié aux Indes anglaises pour la fabrication de la poudre à canon.

Dans l'Inde on prétend que les feuilles mettent en fuite les chiens enragés.

Des tiges de la plante on extrait un suc laiteux qui, comme on le verra plus loin, représente la partie vraiment active de la plante ; ce latex est employé par les corroyeurs indiens qui s'en servent pour dépiler les peaux avant le tannage, pour cet usage le latex est mélangé à une certaine proportion de sel.

Dans le même but on mélange souvent le latex aux semences de Peniallania spicata.

Mais l'emploi des Calotropis comme agent médicamenteux est de beaucoup le plus important ; c'est également celui qui nous intéresse le plus.

Très connu déjà depuis longtemps, la Pharmacopée Hindoue et cyngalaise l'emploie et le considère comme une plante très précieuse.

Toutes les parties de la plante sont considérées comme actives mais la substance qui est très certainement de beaucoup la plus active, c'est le latex qui

s'écoule spontanément des incisions faites aux branches des divers Calotropis.

Ce jus âcre et laiteux a été considéré depuis fort longtemps comme un médicament remarquable.

De nombreux cas de syphilis furent, paraît-il, traités avec succès par son usage, d'où le nom de *Mercure végétal* donné souvent à la plante dans l'Inde.

Les indigènes de ce pays s'en servent aussi souvent dans le traitement de la dyssenterie et comme vermifuge.

En Afrique on l'emploie volontiers contre les fièvres intermittentes et typhoïdes et en application externe contre les rhumatismes et les paralysies.

Le latex est employé à l'égal de l'écorce mais les indigènes préfèrent souvent employer le Madar de la manière suivante.

Les plantes utilisées doivent provenir d'un sol sablonneux, être récoltées en avril ou mai, séchées lentement à l'ombre jusqu'à ce qu'une entaille faite aux branches ne provoque plus l'écoulement du latex. On gratte ensuite l'écorce de racine ou de tige, on la pulvérise et on la conserve dans des flacons bouchés.

Ces préparations à base d'écorce ont été mises dans le commerce de la droguerie et vendues en Angleterre en 1826-29 contre l'éléphantiasis et les dermatoses.

Dans ces maladies cutanées dans le Kosstum notamment (lèpre arabe) l'application semble avoir été efficace.

Contre le lupus on a fait prendre 2 fois par jour 0,30 de poudre de racine mélangés à de la gomme arabique pour atténuer l'action irritante très vive vis-à-vis de l'estomac.

Cette action irritante sur la muqueuse digestive exercée par le calotropis est moindre, d'après divers expérimentateurs anglais, que celle qu'on constate après l'administration de doses comparables d'ipéca. Pourtant il n'est pas douteux que c'est à cet inconvénient qu'on doit la disparition brusque de cette drogue sur le marché de la droguerie européenne.

D'ailleurs les indigènes considèrent le latex comme caustique et comme un purgatif très puissant ; il est généralement employé pour ce dernier usage mélangé à parties égales avec le latex de l'*Euphorbia neriifolia*.

Mêlé également avec le même latex et avec la poudre de bois de *Berberis Asiatica* il sert au traitement local des fistules anales.

A noter encore parmi les usages médicamenteux l'emploi qu'en font les indigènes d'après Sina dans le traitement des diarrhées ? de l'ascite, de l'ictère (racines et écorces de racines) de l'asthme, de la grippe, dans les cas de troubles nerveux et sanguins. Comme on le voit cet auteur considère le calotropis comme une sorte de panacée universelle ; il en fut d'ailleurs ainsi de nombres de drogues jadis fort utilisées, aujourd'hui délaissées avec raison.

Pourtant en ce qui concerne le calotropis on ver-

ra par ce qui va suivre que c'est peut-être à tort qu'on s'est privé volontairement des services qu'il pouvait rendre et qu'il est permis de prévoir qu'après une expérimentation rigoureuse il sera peut-être possible d'isoler de cette plante un principe actif utilisable.

Le latex de calotropis est non seulement employé et très largement comme on vient de le voir, comme médicament mais il possède encore des propriétés toxiques très remarquables et souvent utilisées.

L'action toxique des calotropis, est très connue aux Indes. On en utilise le latex comme infanticide dans le Radjput, dans le territoire d'Allahabad et dans le district de Kanghar. En 1867 un médecin fit un rapport sur la mort de 6 enfants tués de cette manière. Le latex est également employé comme moyen de suicide, l'autopsie des enfants tués par le calotropis dénota une forte congestion du cerveau et des suffusions sanguines de tous les viscères.

Les doses mortelles pour l'homme semblent faibles ; on cite le cas de deux arabes qui s'entraînèrent à en absorber de fortes doses pour se guérir de la toux, ils absorbèrent ainsi en une fois la valeur d'une cuillerée à soupe de latex ; l'un, qui venait de manger, fut pris de vomissements violents et survécut, l'autre mourut en quelques instants.

On a dit également que les flèches enduites de latex de calotropis devenaient mortelles pour l'homme. Von Muller qui voyageait avec Brehm dans le

Darfour fut attaqué à l'improviste dans le massif du Taggali par des Arabes Bagara qui se servaient de ce latex comme poison de flèches, l'un de leurs serviteurs fut blessé par une lance empoisonnée ; bientôt il se forma au lieu de la piqûre un anneau violet puis apparurent de terribles crises convulsives qui secouaient à chaque instant le corps du malheureux, les yeux se ternirent, une épaisse mousse blanche sortit de sa bouche et il mourut rapidement.

Un second blessé put être sauvé grâce à l'extraction rapide de la flèche empoisonnée.

Des recherches faites sur de jeunes chiens montrèrent de semblables phénomènes. Toutes les parties de la plante contenant du latex, l'ingestion de feuilles crues peut être dangereuse, la décoction de feuilles étant pour ainsi dire inoffensive pour les animaux.

Nombreux sont les cas dans lesquels les indigènes se sont servis du Madar pour supprimer un condisciple où un parent gênant.

Le docteur Burton-Brown cite un cas dans lequel un homme assassine sa propre fille, suivant la vieille coutume de sa tribu, parce qu'elle était incapable d'apporter une dot convenable, en lui versant du latex de calotropis dans la gorge.

R. Frummel, dans la relation de son voyage à Raipur, en septembre 1870, raconte comment un homme fut empoisonné par sa femme, en prenant sa nourriture, composée de légumes, avec quelques

feuilles de Madar. Recherchant la cause de cette mort, l'auteur écrit :

« Un plat de légumes fut retrouvé contenant deux drachmes et demi de feuilles de Madar. Je me demandai si ces feuilles constituaient le poison ou non et, pour me rendre compte de son action, je pris un chien et lui administrai pendant deux jours 4 onces de feuilles de Madar, cuites, le résultat fut nul ». Et de ceci l'auteur pense que les feuilles de Madar perdent leur pouvoir toxique par la cuisson.

Le cas suivant qui fut raconté par un officier montre la propriété extrêmement corrosive du latex contenu dans les feuilles : Un sergent européen, pendant les mutineries de 1857, allant un matin dans la brousse et manquant de papier, se servit de feuilles de calotropis ; une inflammation intense de l'anus s'ensuivit et se propagea au périnée et au scrotum, provoquant une orchite sympathique qui lui dura pendant assez longtemps.

Le suc des divers calotropis entre dans la composition d'un certain nombre de poisons de flèches utilisés par certaines peuplades du centre africain. C'est ainsi que le poison des Danoa ou Haddad, dans le sud-est du Kanem, déjà mentionné par Clapperton, Denham et Barth est préparé d'après Lewin avec le latex du *Calotropis procera*.

L'explorateur A. Chevalier confirme également ce fait et a même rapporté d'Afrique une certaine quantité de ce poison du Kanem.

Ce poison se présente, dit M. Perrot sous forme

d'une masse brun foncé, parsemée de taches blanchâtres. La cassure est mate ; l'odeur nulle et la saveur amère et piquante. Sa solubilité dans l'eau est de 72,6 % ; dans l'alcool à 95° de 39,7 %. Si on examine au microscope le résidu, insoluble dans l'eau, on voit qu'il est constitué par des débris végétaux et du sable siliceux fin.

Ce dernier a dû servir probablement à la pulvérisation des ingrédients. Les débris végétaux sont formés par des fragments de bois (fibres accolées, rayons médullaires, vaisseaux spiralés, ponctués et rayés) ; des lambeaux de tissu chlorophyllien, contenant une grande quantité de mâcles d'oxalate de chaux ; des poils fins, allongés, incolores, terminés en massue, à canicules très fins ; d'autres poils, plus gros ; des cellules fortement sclérifiées.

Les recherches chimiques ont montré que le poison du Kanem ne renferme pas d'alcaloïdes, mais un glucoside soluble dans l'eau et l'alcool.

Des expériences physiologiques faites par le Dr J. Chevalier, il résulte que c'est un poison cardiaque. Sa toxicité est de 0,04 à 0,05 gr. par kilog chez le chien (voie intraveineuse), de 0,07 gr. par kilog chez le cobaye (injection intrapéritonéale) et de 0,002 gr. par 100 gr. chez la grenouille (voie lymphatique).

Nous aurons d'ailleurs l'occasion de revenir sur ces dernières expériences à propos de l'action physiologique des produits extraits des Calotropis.

ÉTUDE BOTANIQUE

1° CALOTROPIS GIGANTÉA

Synonymes : *Asclepias gigantea* L, *Calotropis Madarii indico orientalis.*

Principaux noms vernaculaires

Anglais. — Gigante Swalow wort, Mudar lanst.
Annam. — Bôu-bôu.
Arabe. — Oschur, Oschar.
Birman. — Mai-oh, Ma-yo-pin.
Egypte. — Bija-doschar.
Sahara. — Aachar, Tourrak, Ouchar.
Français. — Arbre à soie.
Hindoustani. — Mudar, Akund.
Indes. — Akound.

Maurice. — Madar.
Persan. — Kharak.
Portugais. — Bomborderou.
Sanscrit. — Arka, Arkund.

Historique

Le Calotropis gigantea est un arbuste d'environ 2 à 3 mètres pouvant en atteindre parfois 4 à 5 ; le diamètre de sa tige ne dépasse guère 20 à 25 centimètres.

La plante se compose d'une tige principale cylindrique portant des tiges secondaires abondantes, couvertes d'un duvet blanchâtre.

Les feuilles sont opposées, assez épaisses, ovales, engaînantes, courtement pétiolées, couvertes de poils blanchâtres sur leur face inférieure, glabres à la face supérieure.

Les fleurs sont groupées en ombelles.

La dimension des fleurs varie entre deux ou trois centimètres ; leur couleur varie du blanc au violet poupre en passant par le rose, le jaune rougeâtre, le rouge.

L'androcée est formée de cinq étamines dont les anthères sont appliquées sur le stigmate.

L'ovaire est à deux loges pluriovulées, le fruit est un follicule renfermant de nombreuses graines munies chacune d'une aigrette.

Géographie Botanique

Le *Calotropis gigantea* serait originaire de l'Hindoustan, et présente une dispersion considérable en Asie tropicale. On le trouve en Afrique, mais en bien moins grande quantité que l'espèce voisine, le *Calotropis procera.*

On le trouve dans le sud de la Chine, aux Moluques, à Bornéo, à Java, à Singapoure, dans l'archipel Malais. Dans l'Inde anglaise, dans le Pundjab, l'Annam, au Bengale, à Madras. On le trouve encore à Ceylan, au Malabar, dans les Etablissements français de l'Inde.

Le *Calotropis gigantea* croît plus volontiers dans les endroits secs et sablonneux, dans les terrains incultes, les décombres.

Il résiste aux plus grandes sécheresses, les feuilles conservant bien leur humidité grâce à leur épiderme résistant et à leur épaisse couche pileuse.

Structure des divers organes

Tige. — 1° *Aspect extérieur :* L'écorce de la tige est le produit appelé *écorce de Madar.* Cette écorce de Madar se présente en fragments assez irréguliers, plats le plus souvent, cette écorce est tendre et subéreuse à l'extérieur, sa couleur est gris jaunâtre à l'extérieur, grisâtre à l'intérieur.

La couche corticale médiane est blanche et assez friable. La cassure transversale est nette d'un blanc crayeux, non fibreuse.

Le suber n'existe pas toujours ; le liber, lorsqu'il est encore attaché à l'écorce, se présente en lignes étroites et brunes.

Le goût de cette écorce est amer et légèrement acide, l'odeur particulière.

2° *Structure microscopique* : Le suber est formé d'une seule assise de cellules assez minces.

Le parenchyme cortical est formé de cellules sensiblement égales, plus petites et plus serrées vers la périphérie.

Dans ce parenchyme se trouvent des vaisseaux laticifères en abondance et des cristaux d'oxalate de chaux.

Dans la zone péricyclique se trouvent des cellules résinifères, puis vient le parenchyme libérien irrégulier, dépourvu de laticifères.

Les faisceaux ligneux et les rayons médullaires ne présentent aucune particularité intéressante, les cellules médullaires contiennent souvent des grains d'amidon.

A noter également la présence d'îlots fibreux dans le parenchyme cortical immédiatement au dessus du liber qui ont une grande importance au point de vue de l'utilisation comme textile des tiges de Calotropis.

Racine. — 1° *Aspect extérieur* : L'écorce de racine

rappelle, par son aspect, l'écorce de tige quoique sa couleur soit plus uniformément grisâtre sur ses deux faces, sa saveur est âcre et amère.

2° *Structure microscopique :* Suber à grandes cellules polyédriques, à parois minces. Parenchyme cortical moyen rempli de grains d'amidon.

Groupes de fibres comme dans la tige. Parenchyme médullaire contenant également de l'amidon et des laticifères en abondance.

Feuille. — Nous ne reviendrons pas sur ses caractères extérieurs déjà décrits et nous nous bornerons à une description anatomique très succinte.

Les feuilles présentent un épiderme supérieur glabre à curticule épaisse et formé d'une seule rangée cellulaire.

Le parenchyme palissadique est constitué ensuite par deux ou trois rangs de cellules polyédriques allongées, irrégulières.

Le groupe vasculaire, très réduit, n'est représenté que par quelques îlots libéro-ligneux de 6 à 8 éléments, puis vient un tissu lacuneux, aboutissant insensiblement à la face inférieure où l'on trouve de nombreux stomates et des poils volumineux.

2° CALOTROPIS PROCERA

Synonymes. — *Calotropis Hamultoni, Calotropis hétérophylla, Asclépias procera, Apocynum Syriacum.*

Principaux noms vernaculaires

Anglais. — French cotton, Mudar plant.
Annamite. — Câg-boûg-boûg.
Arabe. — O'char, Karoumka.
Bambara. — N,gei
Egypte. — Oschur.
Hindoustani. — Mudar.
Maure. — Tourdja.
Peuhl. — Poré.
Portugais. — Bombardeira.

Le *Calotropis procera* est un petit arbuste d'environ 1 m. 50 à 2 mètres, rarement plus. La plante présente souvent un aspect rabougri.

Les branches, les feuilles, les pédoncules floraux sont couverts de duvet blanchâtre qui donnent à l'arbuste un aspect bien particuier.

Les fleurs sont groupées en ombelles axillaires ou terminales, elles ont une coloration blanche, rose ou rouge, parfois striées de violet.

Les sépales sont d'un blanc jaunâtre, les fruits des follicules pendants, pouvant atteindre d'assez grandes dimensions : 10 centim. de long sur 7 de large environ.

Ces fruits, en raison de leur forme, donnent assez bien l'idée d'une mangue sauvage.

Ces fruits ont un épicarpe mince assez lisse. Ils contiennent des graines nombreuses et surmontées d'aigrettes longues et soyeuses.

Géographie botanique

Ce Calotropis est encore plus répandu que le C. Gigantea. On le trouve aux Iles du Cap-Vert, en Sénégambie, au Sénégal, à Fernando-Pô, dans les dûnes sableuses du Tchad, principalement au S.-O. de ce lac, en Nubie, en Erythrée, en Abyssinie, dans l'Ouganda, au bord du lac Baringo, puis dans l'Afrique anglaise Orientale, dans le Soudan anglais et en grande quantité aux environs de Kassala, dans l'Afrique Orientale allemande, à Zanzibar, en Egypte, dans les oasis du Sahara, en Arabie, dans la vallée du Jourdain, et tout autour de la Mer Morte jusqu'au Sinaï.

Il croît aussi dans les Indes tropicales, principalement dans le massif de l'Himalaya, vers l'Indus, également dans les Indes centrales, le Dekar, dans

la Birmanie anglaise, dans le massif de l'Irawadi, en Perse, etc.

Le calotropis procera a été de plus introduit dans l'Inde occidentale et dans l'Amérique centrale. Comme le *calotropis gigantea*, le *calotropis procera* est caractéristique des régions déshéritées et arides sur les dûnes cotières même sous l'influence répétée des embruns où il se trouve mélangé aux tamarix.

M. Chudeau pense que cet arbre ne pousse que là où la nappe aquifère est peu profonde et dans les lieux secs et arides.

Il existe à l'état sauvage en Indo-Chine, dit M. Lemarié, en quantité considérable dans les dunes d'Annam, s'étendant depuis le Binh-dinh jusqu'aux confins de la province de Nhatrang.

Structure des divers organes végétatifs

1° Tige. — *Aspect extérieur.* — On trouve les fragments de tige dans le commerce en morceaux longs de 3 à 10 centimètres, dont l'épaisseur varie de 3 à 6 millimètres ; ces morceaux sont cintrés ou repliés en gouttière.

Le suber qu'on trouve toujours à la face externe possède une couleur chamois plus foncée que celle du *Calotropis Gigantea ;* ce suber est spongieux et peut se détacher facilement, l'aspect en est variable suivant les écorces.

Dans les écorces minces, il est peu développé, ridé finement ou strié longitudinalement, et présentant de petites verrues disposées transversalement quelquefois très rapprochées formant ou non des lignes continues.

Ce suber de couleur brune se distingue très aisément de l'écorce proprement dite, qui est blanchâtre, crayeuse, à cause de la présence d'amidon, assez compacte mais pouvant cependant être entamée par l'ongle.

La face interne de l'écorce est lisse, de couleur gris jaune.

Caractères microscopiques.

En coupe transversale on distingue un suber formé de deux zones ; une première externe, composée de cellules tabulaires ; une seconde interne, à cellules plus grandes, assez régulières, rectangulaires ; cette zone peut contenir des laticifères.

Les cellules du parenchyme cortical sont polygonales, irrégulières, dans cette zone, les laticifères sont nombreux.

En approchant du cylindre central on trouve de nombreux îlots fibreux analogues à ceux qu'on rencontre dans le *Calotropis Gigantea.*

Le liber est traversé par des rayons médullaires à deux ou 3 rangées de cellules, contenant quelquefois de l'oxalate de chaux ; ce liber ne renferme pas de laticifères.

Quant à l'amidon il abonde dans le parenchyme cortical, le liber et les rayons médullaires.

La constitution des faisceaux ligneux n'offre rien de particulier comme les faisceaux libériens ils sont parcourus par les rayons médullaires. Les cellules de la moelle renferment quelques laticifères et de nombreux dépôts d'amidon.

2° Racine. — Vu l'identité presque absolue de structure et d'aspect qui existe entre la racine et la tige nous ne jugeons pas utile d'en donner de description.

3° Feuille. — Les feuilles du *Calotropis procera* sont larges, oblongues, plus ou moins brièvement acuminées.

Ces feuilles sont sessiles, d'un vert gris en dessus blanchâtres en dessous ; comme celles du Calotropis gigantea elles sont couvertes de poils.

Les jeunes feuilles sont assez acuminées, peu cordiformes, et peu embrassantes à la base ; au point de vue de leur structure anatomique, elles ne diffèrent pas sensiblement de celles du Calotropis gigantea.

ÉTUDE CHIMIQUE

Recherches sur la constitution du latex de calotropis

Le latex du calotropis ressemble à de la crème ; il se conserve environ un an sans s'altérer, sans moisir, et en conservant toute son activité ; il a un parfum indéfinissable mais caractéristique qui s'exalte au chauffage et le principe volatil dont on provoque ainsi l'issue, cause de violents maux de tête.

Ce latex a un poids spécifique de 1062, sa réaction est alcaline et il est miscible à l'eau en toutes proportions.

Laissé au repos ce latex se coagule. Le coagulum blanc, épais, formé de grumeaux agglomérés se sépare spontanément au milieu d'un liquide louche ressemblant à du petit lait.

On peut également séparer le suc de calotropis en une partie solide et une partie liquide par addition à ce suc d'alcool ou d'acétone.

L'étude chimique de ce latex de Calotropis a fait en 1885 l'objet d'un important travail de J. H. Warden et L. A. Waddel, ces auteurs sont arrivés, comme on le verra par la suite, à identifier un certain nombre de produits intéressants au point de vue industriel mais ils n'aboutirent pas à la détermination du principe toxique. Cette détermination semble avoir été faite avec certitude par le professeur Lewin de Leipzig, dans un très intéressant travail paru en 1913.

Au point de vue de la composition chimique voici les renseignements donnés dans l'étude déjà citée de MM. Warden et Waddel.

Les auteurs de la Pharmacographie disent qu'en suivant le procédé de Duncan, 200 grammes en poudre de C. gigantea donnent une résine âcre (2 gr. 4) soluble dans l'éther et l'alcool. Une solution de mudarine rougit le tournesol, le madar après évaporation donne une résine incolore en masse.

Lorsque la solution aqueuse est séparée de la résine et additionnée à beaucoup d'alcool absolu, on obtient un précipité abondant de mucilage, et le liquide contient alors un principe amer qui, après concentration, peut être séparé au moyen de l'acide tannique.

Des résultats similaires furent obtenus en plaçant l'écorce du calotropis procera dans l'alcool dilué. Dans ce cas on mélangeait avec du carbonate de chaux et on amenait à ébullition avec de l'alcool.

Après évaporation il fournissait une masse amorphe, très amère, insoluble dans l'eau, mais rapidement soluble dans l'alcool absolu. En clarifiant le principe amer avec du chloroforme, on l'obtient presque incolore, la matière amère est considérée comme étant probablement le principe actif du Calotropis, si les auteurs ont établi après les expériences usuelles, qu'aucun alcaloïde ne se rencontrait dans cette drogue.

L'examen clinique du madar fut commencé par nous à Calcutta, et les recherches continuées par l'un de nous dans le laboratoire de chimie de Gesundheits Amt à Berlin.

La partie de la plante employée était l'écorce de la racine, les racines ayant été extraites en septembre ; après avoir séparé l'écorce des racines, elle était séchée à l'air et réduite en poudre.

Séchée à 100°, la poudre perdait 8,079 % d'humidité ; 1.000 grammes filtrés avec 60 % d'alcool bouillant produisaient 68 gr. 60 d'extrait.

Une deuxième expérience avec 13 grammes d'écorce donna 6 gr. 824 d'extrait. La solution d'écorce dans l'alcool concentré était d'une couleur jaune sombre et acide en réaction. La résine se séparait sur les bords d'une capsule qui avait reçu le tout, en masses noduleuses blanches, petites et arrondies qui étaient indistinctement cristallines ; l'extrait était de couleur brun sombre, il fut placé dans une bouteille, additionné de soude caustique et le mélange agité à plusieurs reprises avec de l'éther ; l'éther

était ensuite agité avec de l'acide sulfurique dilué.

En opérant ainsi trois parties étaient obtenues :

A. Solution soude caustique.

B. Solution d'éther.

C. Solution acide sulfurique.

Le résidu d'écorce obtenu après l'action de l'alcool bouillant était séché à l'air et ensuite filtré avec de l'éther de pétrol clair ; après évaporation de l'éther l'extrait était séché à 100° cent.

1° Fraction A. — La solution de soude caustique de l'extrait était d'une couleur brun sombre ; en neutralisant avec de l'acide sulfurique dilué, un précipité couleur de chocolat se produisait que l'on séparait par filtration, et à plusieurs reprises lavé avec de l'eau distillée. Les filtrages et lavages étaient ensuite mélangés, un excès de carbonate de chaux additionné, le mélange évaporé sur bain de vapeur et le résidu extrait avec de l'alcool absolu. L'extrait n'a pas été examiné.

Le précipité chocolat obtenu possédait les propriétés d'une résine acide et fournissait des sels amorphes insolubles avec du baryum et du calcium, il est soluble dans la soude caustique, la potasse et l'ammoniaque et était reprécipité par neutralisation ; sa solution alcoolique avait une réaction acide.

2° Fraction B. — Après évaporation de l'éther une résine de couleur ambrée était séparée et les bords de la capsule étaient couverts de masses blan-

ches, semblables à celles observées pendant la concentration de l'extrait.

Dans l'Inde, nous fîmes beaucoup attention à séparer ce principe cristallin de la résine, mais à cause probablement de la haute température, nos résultats furent incomplets et c'est seulement lorsque les recherches furent reprises pendant l'hiver à Berlin, qu'une complète séparation fut effectuée, l'extrait d'éther fut dissout dans l'alcool absolu et la solution exposée dans une capsule à une température de plusieurs degrés au-dessous de zéro. Après plusieurs jours, des masses petites, blanches comme des choux-fleurs furent obtenues. Elles furent filtrées, redissoutes dans l'alcool absolu et la solution soumise à l'évaporation à basse température.

Il était intéressant de noter que, à mesure que le principe cristallin était purifié de sa résine jaune, il devenait plus insoluble dans l'alcool. D'abord facilement soluble à 15 degrés centigrades, il devenait insoluble après plusieurs recristallisations, même dans l'alcool bouillant. Il possédait alors les propriétés suivantes ; il cristallise en masse blanche, comme des choux-fleurs, et desséché forme une poudre parfaitement blanche, sans odeur ni goût. Il est insoluble dans l'eau, la soude caustique, la potasse et l'ammoniaque. Dans l'alcool absolu, froid, il était insoluble. Avec l'acide sulfurique concentré il devient jaune, tournant au rouge, une forte odeur d'acide valérianique se dégage en même temps. Dans les acides dilués, il est insoluble à 139° cent., il fond

en un liquide clair ambré, à une forte chaleur, il dégage l'odeur du caoutchouc brûlé.

L'analyse donne les résultats suivants : 2.058 grammes donnèrent 2.094 grammes d'eau et 6.194 grammes d'acide carbonique, avec le pourcentage suivant :

Carbone.....	82.08
Hydrogène.....	11.30
Oxygène par différence	6.63

La formule empirique la plus simple qui peut être déduite de cela est C^{17} H^{28} O. Lorsque ce principe fut découvert par nous dans l'Inde, nous pensions que de la façon dont il cristallisait, il était probablement « l'Asclepione de List », mais un examen ultérieur nous démontra que c'était faux. L'asclepione fut découvert par List dans du latex d'Asclepias syriaca, et il le décrivit comme cristallisant en masse blanche pareille à des choux-fleurs, insoluble dans l'eau et l'alcool, mais facilement soluble dans l'éther. Le point de fusion est 104° cent. ; List donne la formule C^{20} H^{34} O^{3} comme représentant sa composition ; d'après cette formule son pourcentage serait le suivant :

Carbone.....	74,53
Hydrogène.....	10,56
Oxygène.....	14,91

Ce pourcentage ne s'accorde pas avec celui de l'extrait blanc du madar.

Payen, en faisant bouillir la gutta-percha avec de l'alcool absolu, isola deux substances : l'« Albane » et la « Fluavile ».

Payen présente l'albane comme insoluble dans l'eau, les alcalis et les acides, mais soluble dans l'éther, CS^2, $CH\,CL^3$ et le benzol. Il commence à fondre à 160° cent. M. Oudeman a trouvé dans la gutta-percha de l'Inde orientale une grande quantité d'albane, mais dans la gutta-percha surinam de très petites quantités seulement. M. Oudeman donne comme formule $C^{10}\,H^{16}O$; et après avoir fait bouillir à 130° cent., la formule suivante $C^{20}H^{30}O$ dont le point de fusion est 140° cent.

Mille parties d'alcool froid dissolvent 51 de gutta, et, en faisant bouillir, 54 parties.

La formule $C^{10}H^{16}O$ donnée par M. Oudeman pour l'albane représente le pourcentage suivant :

Carbone.....	78,9473
Hydrogène.....	10,5263
Oxygène.....	10,5263

Ce pourcentage, de nouveau, ne concorde pas avec les résultats obtenus par le principe actuel du madar.

D'un autre côté, pour le point de fusion et la façon de se comporter avec le dissolvant, l'albane et le principe de madar sont identiques, et nous proposons comme terme de ce principe l'appellation suivante : « madar-albane ».

Comme on le voit, ces auteurs sont arrivés avec exactitude à déterminer l'identité de la masse résineuse qui forme une grande partie du latex, mais n'ont obtenu, d'autre part, aucun résultat en ce qui concerne la détermination et la caractérisation du principe toxique et médicamenteux.

L'honneur de cette découverte revient à Lewin qui employant une méthode biologique plutôt qu'étroitement chimique, est arrivé à isoler par éliminations successives le principe actif du *Calotropis* auquel il a donné le nom de *Calotropine*. Déjà, en 1912, des auteurs français : Perrot et J. Chevalier, étudiant l'action pharmacodynamique d'un poison de flèches dans lequel la substance toxique était représentée par le suc de Calotropis, avaient mis en relief l'action particulière de ce poison vis-à-vis des organismes animaux. Perrot et Morel purent malgré la très faible quantité de matériaux mis à leur disposition, déterminer dans le poison du Kanem la présence d'un glucoside qu'il y a tout lieu de croire identique à la calotropine de Lewin.

Pour arriver à l'isolement du principe actif du calotropis, Lewin a procédé de la manière suivante : il a successivement séparé, à partir du latex de madar, un certain nombre de produits ; au fur et à mesure de leur séparation, il les expérimentait sur les animaux, constatait le plus souvent leur inactivité, mais par contre constatait, en retour, la persistance de l'activité de la masse résiduelle qu'il traitait de nouveau, de manière à en séparer un autre principe

sur lequel il répétait les expériences de contrôle et ainsi de suite, faisant ainsi aller de pair les recherches chimiques et le contrôle physiologique.

Il fut ainsi amené à étudier successivement l'action locale et générale du latex, représentant l'analogue d'un extrait total de calotropis puis, à partir de ce latex, il sépara divers corps, obtint divers résidus et par comparaison de leur action avec celle de la drogue totale ou du latex arriva à la détermination du principe actif.

La partie physiologique de cette étude biologique étant absolument inséparable de la partie chimique, et ayant à nos yeux une importance au moins égale à cette dernière, c'est donc dans le troisième chapitre de ce travail que nous donnerons les résultats obtenus par l'auteur allemand, résultats que nous ferons suivre de quelques expériences personnelles ayant trait également à l'action physiologique du calotropis.

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE

L'action physiologique des divers constituants du Calotropis

1° Le Latex

A. — *Son action locale.* — Souvent on a pu, dans les pays d'origine, observer fortuitement les résultats du contact du latex de calotropis soit avec les téguments, soit avec les muqueuses. Rappelons à ce sujet l'anecdote, citée au début de ce travail, de ce militaire dont le périnée et le scrotum eurent à souffrir d'un contact avec les feuilles du *calotropis procera*.

L'introduction du latex dans l'œil peut amener la cécité ainsi que cela a été constaté dans l'Inde et en Egypte.

Lewin et Guillery étudiant l'action de certains poisons sur l'œil ont constaté que l'introduction de latex de calotropis dans l'œil du lapin ou du cobaye provoquait, au bout de 4 heures la desquammation de la cornée.

Des recherches personnelles de Lewin lui ont montré que l'instillation d'une goutte de latex dans le cul de sac conjonctival amène de la cuisson, du larmoiement, de l'injection des vaisseaux, une diminution de la sensibilité cornéenne et un sentiment de tension et de lourdeur dans la paupière supérieure, ces symptômes persistent jusqu'à l'anesthésie qui survient au bout de 4 heures.

Au bout de 5 heures et demie, la vision fut troublée avec scotomes lumineux, après 8 heures, on nota de l'opacité de la cornée si bien que le dessin de l'iris se trouve atténué par comparaison avec l'œil sain.

Après 18 heures, les réflexes oculaires réapparurent mais il persista un certain degré de photophobie.

L'atropine soulagea les douleurs ciliaires. L'autre œil était le siège de photophobie sympathique.

Après 25 heures, on obtint une amélioration notable par bandage compressif.

Après 42 heures, l'acuité visuelle était encore modifiée 1/120e et redevint normale en 5 jours ; il n'y eut pas de suppuration.

B. — *Son action générale.* — Parmi toutes ses propriétés, il en est une particulièrement intéressante, c'est que le calotropis constitue un poison cardiaque d'une intensité remarquable.

Environ 3 à 5 minutes après administration à un lapin de 0,30 à 0,70 de latex, on constate une aug-

mentation du nombre des respirations et l'animal présente de l'incoordination motrice.

Après 6' à 10' on observe des craquements, des sibilances résultant du spasme glottique à la suite d'un travail cardiaque anormal (Lewin) action analogue à celle de la digitale.

On constate également de la dyspnée.

La mort survient au bout de 30' à 40' par contracture spasmodique respiratoire.

Relativement à l'excitabilité du cœur post-mortem, les expériences n'ont pas toujours montré son inexcitabilité. Le cœur se présente à l'ordinaire en systole contractée, dur et exsangue.

Quelle que soit l'origine des latex que j'ai pu expérimenter depuis 12 ans, dit Lewin, j'ai pu constater que tous agissaient dans le même sens et avec la même intensité ; qu'ils proviennent de l'Inde d'Egypte ou du Soudan, il en est de même du latex desséché repris par l'eau, ainsi que le montrent les expériences suivantes :

LATEX DE SCHELLAL

2 mars 1907. — Lapin de 1 kil. 750.

9 h. 11. — Injection sous-cutanée de 5 divisions d'une seringue de Pravaz de 1 cc.

9 h. 13. — Accélération des mouvements respiratoires.

9 h. 15. — Le nombre des respirations est moins grand, la respiration est gênée. L'animal élève et secoue la tête comme s'il voulait écarter un obstacle respiratoire.

9 h. 20. — Râles et sibilances parce que l'animal est

couché sur le ventre. De temps en temps, tremblements accentués de la tête.

9 h. 30. — Forte dyspnée avec ouverture de la bouche. Sibilances sonores.

9 h. 50. — Spasmes généralisés. Mort par dyspnée.

LATEX DE CALOTROPIS D'OMDURMAN

16 octobre 1911. — Lapin blanc de 1 kil. 500.

Injection sous-cutanée de 6 divisions de seringue de un centimètre cube.

Après 3 minutes. — Premiers signes de dyspnée.

Après 6 minutes. — Mastication, sibilances qui deviennent de plus en plus sonores de seconde en seconde et se termine par une forte dyspnée et mouvements de la tête

Après 15 minutes. — La dyspnée s'arrête. La bouche ouverte à chaque inspiration. Cyanose des oreilles et de la bouche. La tête chavire. A l'auscultation on n'entend qu'un seul bruit cardiaque.

Après 29 minutes. — L'animal est tombé à terre. Spasmes, mydriase. Exophtalmie. Le cœur s'arrête.

Avec des doses de 4 à 5 gr. de préparation indienne sèche on arrive aux mêmes résultats que ci-dessus.

Des expériences faites sur le cœur mis à nu de grenouille montrent une action identique à celle des substances du groupe de la digitale, c'est-à-dire qu'après injection sous-cutanée de 0 gr. 10 on constate de l'accélération suivie de ralentissement, le travail du cœur étant augmenté.

Les mouvements péristaltiques masquent progressivement les contractions systoliques et tout se termine par l'arrêt en systole. Les oreillettes sont démesurément dilatées car la pénétration du sang dans le ventricule semble impossible.

Après l'arrêt du cœur l'animal conserve encore quelques temps sa motricité. Ces actions sont constantes et se produisent également avec le latex non frais.

L'expérience suivante peut servir d'exemple :

Grenouille. — Pulsations par minutes 26-27.
9 h. 48. — Injection intra-musculaire d'une division de seringue de Pravaz du suc d'Egypte.
9 h. 51. — Nombre des pulsations 33
9 h. 53 — — 34
9 h. 55 — — 39 app. arythmie.
10 h. 06 — — 15
10 h. 12. Arrêt en systole, ventricules dilatés et pleins.

2° La résine du Latex de Calotropis

La résine blanche mollissant à chaud, durcissant au froid est souvent extraite par l'eau du suc de calotropis. Par traitement par l'alcool et l'acétone on obtient une masse blanche qui brûle sans laisser de cendres.

L'analyse donne les nombre suivants :

0,1685 donnent
0,5055 de Co^2
0,1729 de H

ce qui représente

C : 81,82 (81.70)
H : 11,4 (11.49)
O par différence = $C^{16} H^{27} O$

D'accord avec Rampsay (1912).

C = 81,88
(Albane amorphe) H = 11,21

Ceci autorise à affirmer la présence d'Albane dans le Calotropis Procera.

Cette substance n'a aucune action sur les animaux, cependant appliquée sur l'œil du lapin elle provoque la suppuration des paupières.

3° Sérum débarrassé de résine du lait de Calotropis.

Si on filtre le lait de Calotropis précipité par l'alcool et qu'on se débarrasse de la masse résineuse coagulée, le sérum qui est analogue à du petit lait et qui filtre clairement, a les propriétés suivantes :

Réaction alcaline qui devient acide par l'évaporation.

Par coction il se sépare des caillots d'albumine.

Ce produit donne les réactions suivantes :

Hcl.
Acide Picrique
Sels de Mercure
Acide Acétique
} Précipité

et Ferrocyanure de K. = Coloration bleu yert

et par chauffage léger = Précipité

Alcool = précipité soluble dans H^2O.

Sature par sulfate d'ammonium ou de sodium, il se dépose un produit albumoïde qui vraisemblablement est une albumose.

La lessive de soude donne un précipité gélatineux inactif, même quand on le lessive et qu'on le prive de soude par HCl.

Dans chacun de ces cas les produits se sont révélés inactifs.

Le sérum de calotropis privé de ses matières résineuses est miscible à l'eau en toutes proportions et si on l'injecte aux grenouilles on obtient les résultats plus haut cités.

Chez les lapins la dose toxique varie suivant la grosseur entre 0,5o, 1 et 2 gr.

Les vieilles préparations sont aussi actives que les préparations fraîches, ainsi un sérum qui était resté 1 an et 3 mois sans moisir put être injecté avec résultat à la dose de 0,5o à des lapins et provoqua :

Après 17 minutes, accélération respiratoire.
Après 32 minutes, chute de la tête et de temps en temps des tremblements.
Après 36 minutes paraplégie postérieure.
Après 45 minutes dyspnée et cyanose.
Après 48 minutes, mort sans spasmes.

Immédiatement après la mort apparente le cœur a fait des mouvements déréglés.

L'administration de la dose de un gramme à des animaux de même poids provoque les mêmes symptômes jusqu'à la mort en 24'.

Avec de fortes doses l'apparition des symptômes est plus précoce.

Quelle que soit la dose l'état du cœur après la mort est variable tantôt excitable ou non. Ce fut le cas par exemple pour un lapin qui mourut rapidement en 7' après l'administration de 1 gr. (cœur inexcitable).

Au contraire un lapin qui reçut 5 gr. et mourut en 11' présenta un cœur excitable après la mort.

Il est intéressant de constater que même après l'apparition de symptômes d'intoxication avancée le retour à l'état normal peut néanmoins se produire, témoin un gros lapin auquel on injecta 1^{cc} de sérum qui présenta au bout de 10 minutes de la paresse du train postérieur paresse qui s'aggrava progressivement, au bout de 30 minutes, de la dyspnée d'effort très intense et qui au bout de 45' vit cesser ses troubles respiratoires et ne conserva au bout d'une

heure qu'une légère impotence des membres postérieurs.

4° L'albumine du Calotropis

Lorsqu'on chauffe le sérum de Calotropis il se sépare une substance albuminoïde à laquelle il est logique de rapporter quelques-unes des propriétés toxiques du latex.

En effet l'injection de 0,30 à 0,50 de cette albumine impure provoqua des symptômes identiques à ceux qu'on avait obtenus par injection du sérum de Calotropis.

Chose curieuse lorsqu'on sectionne les tissus après la mort des animaux à l'endroit de l'injection on retrouve à cet endroit la presque totalité de l'albumine inchangée et sans réaction inflammatoire d'alentour.

On a injecté à un lapin environ 0,30 centigr. de l'albumine obtenue par chauffage du sérum, albumine lavée auparavant sur filtre et on obtint au bout de :

7 minutes, agitation.
11 minutes, parésie postérieure.
45 minutes, respiration pénible et accélérée.
50 minutes, mastication.
1 h. 15, tremblement de la tête et cyanose.
1 h. 22, mort dans les spasmes.

Plus le précipité est propre moins violents sont les phénomènes. Ainsi le pré cipité lavé successivement avec eau froide et eau chaude et injecté à la dose de 0,75 à un lapin ne provoque l'apparition des premiers symptômes qu'après 39' et la dypsnée au bout de 1 h. 9' ces symptômes disparaissent progressivement.

Avec un lavage de plusieurs jours on peut arriver à inactiver l'albumine vis-à-vis du cœur des animaux bien qu'elle conserve son action irritante sur l'œil.

5° Action du sérum débarrassé de la résine et de l'albumine

Le sérum privé de l'albumine et des sulfates d'AzH^4 probabl.) doit représenter le constituant actif du latex de calotropis, ce qui a d'ailleurs été prouvé par les expériences suivantes :

Lapin, 2 kil. — Injection 1 gr. sérum clair en injection sous-cutanée.

3 minutes, inquiétude.

6 minutes, respiration pénible, dyspnée, sibilances et craquements, yeux mi-clos.

12 minutes, dyspnée intense.

17 minutes, chute de l'animal, spasmes, arrêts respiratoires.

20 minutes, mort (cœur excitable).

(Même activité avec sérum sans albumine vieux de plus de 2 ans).

Lapin, 1 k. 250. — Injection 0,75 de ce vieux sérum.
3 minutes, inquiétude, respiration rapide.
13 minutes, la tête tombe à chaque respiration.
17 minutes, claque des dents, dyspnée totale, suffocation, sibilances très élevées.
25 minutes, tremblements, paralysie.
28 minutes, meurt en arythmie cardiaque.

Lapin, 2 kil. — Injection, 0,45.
11 minutes, sibilances, exophtalmie, mydriase.
25 minutes, id.
45 minutes, mort en paralysie respiratoire avec spasmes.

Recherches sur l'isolement des principes actifs

Après filtration de l'albumine coagulée la solution obtenue est jaunâtre, claire, son goût est amer, dans le vide se développe une odeur rappelant celle de la conicine qui est particulièrement marquée lorsqu'on ajoute de la lessive de soude.

Par ébullition prolongée il se sépare une masse d'abord brun clair puis noirâtre qui devient molle dans l'eau et durcit par le refroidissement.

Cette masse se dissout un peu dans l'eau à froid, bien plus dans l'eau bouillante et reprécipite par refroidissement. Elle est soluble dans l'alcool étendu avec fluorescence verdâtre.

Desséchée par So^4H^2 elle donne une poudre brun jaune, hygrométrique (*c'est dans ce corps que réside le principe actif du Calotropis*).

La solution alcoolique de cette masse résineuse précipitée par l'éther donne un corps blanc jaunâtre

qu'on peut dessécher, qui adhère très fortement alors au verre.

Par dissolutions répétées dans l'alcool et par précipitation à l'aide de l'éther on peut obtenir un corps assez pur.

Desséchée et pulvérisée c'est une substance amorphe, hygrométrique, déliquescente, soluble dans l'eau (sel neutre). Elle ne contient pas d'azote et brûle avec une flamme lumineuse ; elle donne avec $SO^4 H^2$ *une coloration rouge et s'il reste des traces de résine au bout de quelque temps une coloration verte.*

Si on injecte 1 à 3 milligr. de cette Calotropine à des grenouilles on obtient au bout de 6' l'arrêt du cœur en systole ; chez le lapin 2 à 4 centigr. amènent la mort en 20 à 30' et l'on observe alors des phénomènes identiques à ceux précédemment décrits chez le cobaye, et mort par arrêt du cœur. Hypercrinie salivaire avec constriction pharyngée précédant la dyspnée.

Chez les pigeons presque de suite après l'injection on voit se produire des vomissements.

La précipitation par l'éther à partir de la solution alcoolique ne se fait pas complètement. Les filtrats sont encore actifs, mais le produit qu'on peut en extraire ne semble pas absolument agir comme celui qui est précipité spontanément par l'éther.

En centrifugeant le latex de Calotropis on sépare la masse caoutchouteuse. Le sérum impur est déssé-

ché dans le vide et l'on obtient ainsi un corps facilement pulvérisable qui garde inaltéré le principe actif pendant longtemps, ainsi qu'en témoigne l'expérimentation faite avec ce produit sur les lapins.

En épuisant au Soxhlet cette poudre à l'aide de l'alcool on obtient un liquide dont on extrait le principe actif par précipitation à l'aide de l'éther.

Si on ajoute à ce liquide alcoolique de l'eau il se prcipite des masses brunâtres et le filtrat conserve l'activité de l'extrait alcoolique (sol. eau) le principe actif est également soluble dans le chloroforme.

Les essais d'extraction à l'aide de l'acétate de plomb et de la baryte n'ont pas donné de bons résultats.

En résumé, d'après Lewin, la calotropine semble agir comme la digitaline et peut-être pourra-t-on, dit cet auteur, tirer parti de l'administration du sérum exempt de sels, de résine et d'albumine, au point de vue thérapeutique.

Quoique Lewin ne soit pas affirmatif au sujet de la composition définitive du corps qu'il nomme *Calotropine*, il est probable qu'il doit y avoir identité de structure comme il y a identité d'action entre cette Calotropine et le Glucoside isolé par Perrot et Morel du poison du Kanem.

Nous avons complété le travail de Lewin par quelques expériences faites dans le but d'élucider l'action du suc de Calotropis sur le cœur, la circulation et la respiration.

L'expérimentation tant sur le cœur isolé du lapin que sur les animaux vivants nous a apporté la confirmation de l'action cardiaque de la drogue.

Sur le cœur isolé du lapin nous avons fait plusieurs expériences dont deux particulièrement intéressantes.

Pour une cause inconnue le cœur d'un de nos animaux manifesta, dès le début de l'expérience, de la faiblesse musculaire et une légère arythmie.

Sous l'influence du suc de Callotropis incorporé sous forme de poison du Kanem, à la dose de 0 gr. 10 pour un litre de sérum de Locke, nous avons vu le rythme se régulariser, l'amplitude augmenter dans la proportion de 2 à 6 en même temps que le nombre des contractions se trouvait considérablement augmenté. Tous phénomènes absolument comparables à ceux produits par la digitaline.

L'analogie se poursuit et jusqu'à la fin de l'expérience qui montra l'apparition de l'arythmie en salves spontanée et provoquée puis la mort du cœur en systole contractée.

Cette arythmie typique, spontanée, qui caractérise, en quelque sorte, la période finale de l'action toxique sur le cœur isolé, nous l'avons retrouvé avec une netteté plus remarquable encore dans une seconde expérience, l'allure de cette arythmie la rapprochant cependant peut-être plus de celle qu'on peut provoquer par l'action de la strophantine sur le cœur du lapin que de l'arythmie provoquée par la digitaline.

Comme Lewin le rapporte, en ce qui concerne ses expériences sur le cœur de la grenouille, nous avons constaté la persistance des contractions auriculaires alors que le ventricule était arrêté en contracture spasmodique.

L'expérimentation sur le chien vivant, avec inscription du rythme et de la pression sanguine au moyen du kymographion de Ludwig nous a apporté la confirmation de l'action cardiaque du Calotropis.

Comme on le verra, à la lecture de nos protocoles d'expérience l'injection provoque presque immédiatement, chez le chien, le ralentissement du cœur, l'augmentation de l'amplitude, l'élévation de la tension sanguine ; ralentissement du cœur dont la cause doit résider dans l'action excitante de la drogue vis-à-vis du pneumogastrique qui semble paralysé en fin d'expérience ainsi qu'en témoigne le rythme accéléré et la paralysie respiratoire.

Cette paralysie respiratoire qui accélère la mort de l'animal se produit souvent après une période de respiration haletante, spasmodique période de courte durée qui précède de fort peu de temps la terminaison fatale.

Les doses mortelles de suc de Kanem ont été ainsi fixées par le Dr Chevalier en 1912.

0,04 à 0,05 gr. par kg chez le chien voie intraveineuse).

0,07 gr. par kg chez le cobaye (injection intrapéritonéale).

0,002 gr. par 100 gr. chez la grenouille (voie lymphatique).

Nos expériences personnelles nous ont permis de contrôler l'exactitude des chiffres indiqués par cet auteur.

Chienne 13 kgr. — Pression au kymographion de Ludwig
Respiration au pneumographe de Paul Bert

	Pouls	Pression	Respiration	Amplitude respiratoire
2h tracé normal.....	120	16 - 17	18	1
2h5 Injection de 20cc de sérum correspondant à 0 gr. 24 de poison du Kanem (suc de calotropis)..				
2h6	84	20 - 22	60	1
2h7	60	16 - 22	40	2
2h10	126	14 - 15	12	0,5
2h20	130	10 - 12	2	0,5
2h25	Mort de l'animal			

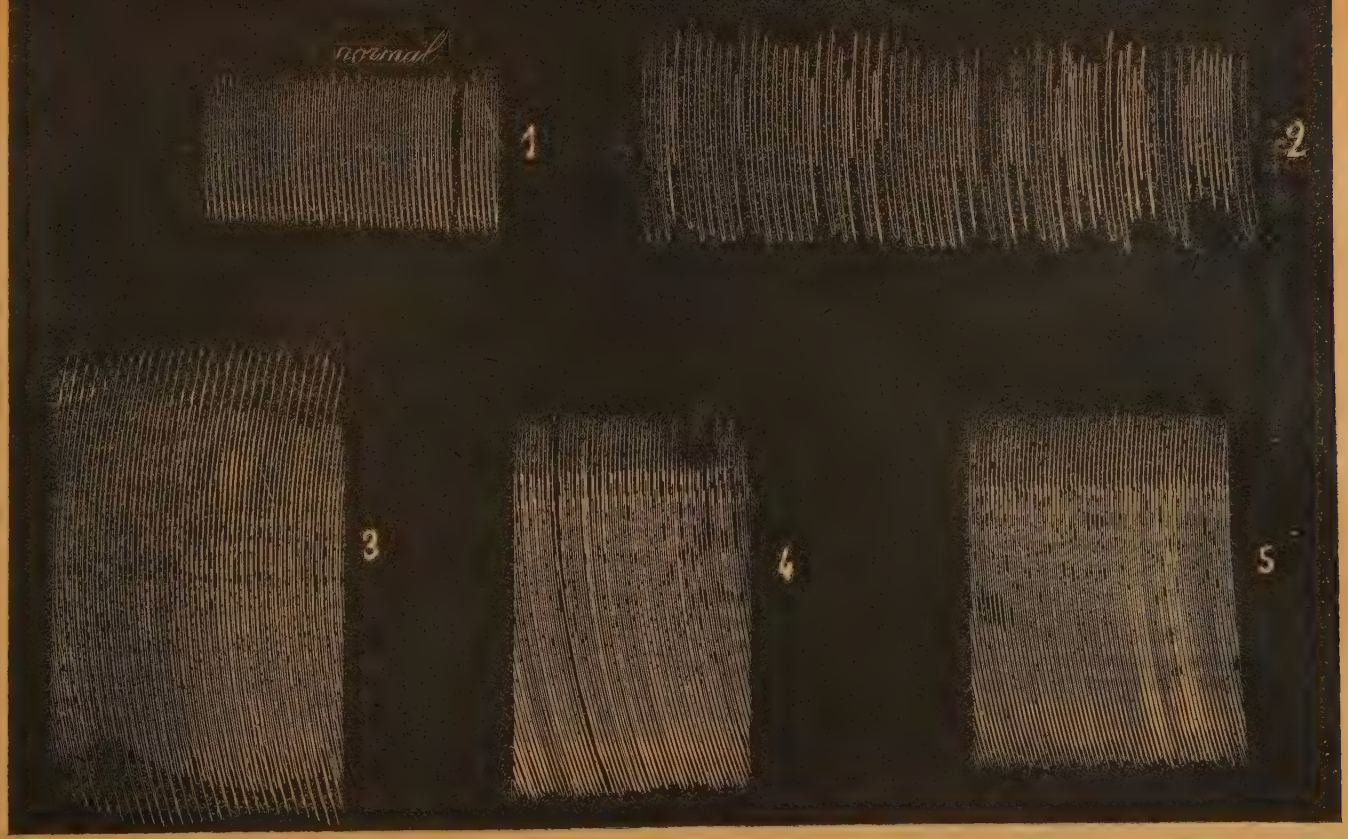
Chien de 8 kgs. 500. — Pression au kymographion de Ludwig
Respiration au pneumpgraphe de Paul Bert

	Pulsations	Pression	Respira.	Amplitude respirat.
2h tracé normal	108	12-12,5	12	1
2h5 Injection intraveineux de 10cc de sérum correspondant à 8 gr. 16 de poison du Kanem (suc de calotropis)				
2h6.....	90	8-14,5	12	1
2h10'.....	78	11-17	12	1,5
2h20'	60	8-10	6	0,5
2h25.....	108	8-9	2	0,5
2h30.....	150	10-11	0	0
2h35.....	Mort de l'animal			

De toutes ces expériences, nous croyons pouvoir conclure à la similitude d'action de la digitale et du Calopotris, vis-à-vis du rythme cardiaque.

Lorsque des travaux ultérieurs, convenablement conduits, auront permis d'isoler à l'état de pureté satisfaisante le principe actif du Calotropis, peut-être pourra-t-on alors en tirer parti au point de vue thérapeutique.

Il serait peut-être même possible, dès à présent, d'utiliser le sérum du latex de Calotropis après l'avoir débarrassé de ses résines, de son albumine, de ses sels minéraux, ainsi que le préconise Lewin, mais encore pour cela il y aura-t-il lieu, à notre avis, de compléter et de perfectionner les résultats enregistrés jusqu'à ce jour, car il n'est pas indifférent d'administrer, sans précautions préalables, un médicament dont la toxicité semble aussi élevée.



Action du Suc de Calotropis sur le cœur isolé du lapin

(0 gr. 10 de poison du Kanem pour un litre de sérum de Locke)

1. — Tracé normal.
2. — Période d'arythmie spontanée.
3. — Tracé pris 2 minutes après le début de l'irrigation du cœur par sérum, contenant du suc de Calotropis (augmentation de l'amplitude).
4. — 4 minutes plus tard, rythme accéléré, tendance à la régularisation.

Action du suc de Calotropis sur le cœur isolé du lapin

(*Suite*)

Tracé pris 20 minutes après le début de l'expérience. Période d'arythmie en salves, précédant la mort du cœur de 4 minutes (le cœur meurt en systole contractée, il est inexcitable).

CONCLUSIONS

Le Calotropis Procera et le Calotropis Gigantea sont deux Asclepiadées tropicales utilisées de longue date par les indigènes du Centre Africain et de l'Inde à titre de substances médicamenteuses et toxiques.

Ces Calotropis laissent exsuder lorsqu'on incise leurs organes végétatifs un latex dans lequel résident les propriétés toxiques de la plante.

L'étude de ce latex poursuivi par divers expérimentateurs a montré qu'on pouvait le considérer comme étant élémentairement constitué par :

1° Une substance gommeuse insoluble dans l'eau et l'alcool, analogue à la gutta, la Madar Albane.

2° Une matière albuminoïde appartenant au groupe des albumoses.

3° Des sels minéraux, du sulfate d'Ammonium en particulier.

4° Une substance qui désséchée se présente sous l'aspect d'une poudre d'un brun jaune, très hygrométrique nommée par Lewin : *Calotropine* et qui est probablement analogue au corps glucosidique isolé du poison du Kanem par Perrot et Morel.

L'action de cette calotropine est comparable à celle du latex *total ;* elle en représente vraisemblablement le principe actif.

L'étude de l'action pharmacodynamique du latex de Calotropis et de la Calotropine a montré qu'entre autres propriétés intéressantes ces corps possédaient une action cardiaque très remarquable.

L'expérimentation sur les animaux vivants et sur le cœur isolé du lapin ayant montré l'analogie *étroite* qui existe entre l'action de l aCalotropine et celle de la digitaline il y aurait intérêt à poursuivre l'étude du principe actif du Calotropis qui, lorsque son action aura été *nettement* définie sera peut-être susceptible d'être *utilisé* comme médicament tonicardiaque.

BIBLIOGRAPHIE

Achart. — *Quinze cents plantes de l'Inde.* Imprimerie des Missions Etrangères, Pondichery, 1905.

Agricultural Ledger, 1897, n° 17.

— 1899, n° 2.

Annals of the botanical Society of Canada, janvier 1863.

Baillon. — Histoire des Plantes.

Baithar. — *Ubersetzt von Southeimer*, 1842, Bd. 2.

Barth. — *Reisen in Africa*, Gotha, 1857.

Battaudier et Trabat. — *L'Algérie*, Paris 1898.

Buchoz. — *Manuel Economique des Plantes*, 1800.

Bulletin de l'Office Colonial, 1909.

Casanova. — *Etude sur le Madar*, Calcutta.

Berteau. — Les *Calotropis arbres à soie*, Paris 1913.

Chapel. — *Le caoutchouc et la Gutta Percha.*

Chevalier (Aug.). — *L'Afrique Centrale.*

Chudeau (R). — *Sahara Soudanais.* Paris, 1909.

Clapperton (D). — *Narrative of travels in Centra Africa.* London, 1826.

Conde de Ficalho. — *Plantas uteis da Africa Portugueza.* Lisbonne, 1884.

Cook (Of.) et Collins (Gn.). — *Economics Plants of Porto-Rico,* 1903.

Daveau. — *Partie botanique de la Mission des Pêcheries de la Côte Occidentale d'Afrique, dirigée par M. A. Gruvel.* Actes de la Société Linéenne de Bordeaux, vol. IX.

Deflers (A). — *Voyage au Yémen.* Paris, Klincksieck, 1889.

Deuham (J). — *Narrative of travels in Nothern Africa.* London, 1826.

Dubard (M.). — *Note sur le Boulouba.* L'agriculture des pays chauds, 1905. Paris, Challamel.

Duss (R. P.). — *Flore phanérogamique des Antilles Françaises.* Annales de l'Institut colonial de Marseille, Mâcon, 1897.

Fiori (A.). — *Boschi e piante legnose dell' Eritrea.* Gênes, 1910.

Flora of Bristish India, Vol. IV. London, 1885.

Flora of tropical Africa, Vol. IV. London 1902.

Grisebach (A.). — *La végétation du globe.* Paris, 1878.

Guérard (G. de). — *Emploi des Aigrettes et de la filasse d'asclépiade.* Revue des Cultures coloniales, 1904.

Icones plantarum Indiæ Orientalis. Madras, 1843.

Index Kervensis Plantarum Phanérogamarum. Jardin colonial, Dossier Calotropis.

Lewin (L.). — *Die Pfeilgifte*, Berlin, 1894.

— *Ueber Pfeilgifte*, Leitschrift f. Ethnologie. Berlin, 1894.

— *Calotropis Procera*. Archiv für Exper Pathol, und Pharma. Band 71. Leipzig, 1913.

Lewin et Guillery. — *Die Wirkungen von Arzneimitteln und giften auf das auge* Bd. II.

Milne Edwards (A.). — *L'expédition du talisman*. Paris, 1884.

Notices coloniales, t. XIV.

Perrot (E.). — *Produits fournis par les Asclépiadées* (Manuscrit pour le prix Menier). Ecole supérieure de pharmacie. Paris.

Perrot (E) et Vogt. — *Poisons de Flèches et Poisons d'épreuve*. Paris, Vigot, éd., 1913.

Planchon et Collin. — *Les drogues simples d'origine végétale*. Paris, Doris, 1895.

Pobéguin (H.). — *Essai sur la flore de la Guinée française*. Paris, Challamel, 1906.

Post. — *Flora of Syria*.

Prodromus systematis naturalis, De Candolle, 1844.

Rançon (A.). — *Dans la Haute-Gambie*. Annales Institut Colonial, Marseille, 1894.

Ricardon (J.-M.). — *Contribution à l'étude des Asclépiadées*. Thèse, 1893. Société Editions scientifiques.

Riddel (D.). — *Journ. Agr. Hort. Society of India.* Vol. VIII. (The Bombay Times).

Sagot (P.) et Raoul (E.).— *Manuel des cultures tropicales.* Paris, Challamel, 1893.

Sébire (R.-P.-A.). — *Les plantes utiles du Sénégal.* Paris, Baillière, 1899.

Schumann (K.). — *Asclépiadées africaines.* Botanische Jahrbücher (A. Eugler). t. XXXIII.

The Indian Textile Journal. 1903, février.

The Pharmaceutical and transactions, 1885, août.

Verhaudlangen der Baumwollbau, Berlin, 1910.

Watt (G.). — *A. Dictionary of the economic products of India.* Kew Bulletin, 1900.

AMÉDÉE LEGRAND, Editeur, 36, rue Serpente, PARIS